



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 décembre 2006

TACHOSIL, éponges médicamenteuses (usage local)

Plaquette thermoformée de 1 éponge de 9,5 cm x 4,8 cm (CIP : 565 807-5)

Plaquette thermoformée de 2 éponges de 4,8 cm x 4,8 cm (CIP : 565 808-1)

Plaquette thermoformée de 1 éponge de 3,0 cm x 2,5 cm (CIP : 565 809-8)

Plaquette thermoformée de 5 éponges de 3,0 cm x 2,5 cm (CIP : 565 810-6)

Laboratoires NYCOMED FRANCE SAS

Eponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 8 juin 2004 rectifiée le 28 février 2006

Agréée aux Collectivités (depuis le 27 janvier 2005)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, suite à une modification du RCP portant sur le libellé d'indication.

Le libellé d'indication de TACHOSIL initial «traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique» (AMM du 8 juin 2004) devient : «traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. (Rectificatif A.M.M du 28 février 2006).

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Eponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine.

1.2. Originalité

TACHOSIL est la première éponge à visée hémostatique chirurgicale à base de fibrine et de thrombine. Son utilisation ne nécessite pas de préparation particulière (présentations prêtes à l'emploi en emballage stérile) et le médicament se conserve à température ambiante. Après ouverture de l'enveloppe stérile interne, il doit être en revanche utilisé immédiatement et une post-stérilisation est impossible.

Tout comme QUIXIL, une colle de fibrine en solution, TACHOSIL ne contient pas d'aprotinine.

1.3. Indications

Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

1.4. Posologie

L'utilisation de TACHOSIL est réservée aux chirurgiens expérimentés.

Il n'y a pas suffisamment d'informations pour une utilisation chez les enfants.

Le nombre d'éponges TACHOSIL à appliquer (usage local) doit toujours être adapté au besoin clinique sous-jacent du patient. Il dépend de l'importance de la surface lésée.

L'application de TACHOSIL doit être individualisée par le chirurgien. Lors des essais cliniques, les dosages individuels se sont habituellement situés entre 1 et 3 éponges (9,5 cm x 4,8 cm). L'utilisation jusqu'à 7 éponges a été rapportée.

Pour des lésions plus petites, par exemple lors de chirurgie invasive minimale, il est recommandé d'utiliser des éponges de taille plus petite (4,8 cm x 4,8 cm ou 3,0 cm x 2,5 cm).

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

B : sang et organes hématopoïétiques
B02 : antihémorragiques
B02B : vitamines K et autres hémostatiques
B02BC : hémostatiques locaux
B02BC06 : thrombine

B : sang et organes hématopoïétiques
B02 : antihémorragiques
B02B : vitamines K et autres hémostatiques
B02BC : hémostatiques locaux
B02BC10 : fibrinogène humain

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

TACHOSIL est la seule éponge à visée hémostatique chirurgicale à base de fibrine et de thrombine

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les colles chirurgicales humaines (colles de fibrine) :

TISSUCOL KIT, poudres, solution et solvant pour colle intralésionnelle

Indication : Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale.

BERIPLAST, poudres et solvants pour colle

Indication : BERIPLAST est destiné à l'usage local en tant que traitement adjuvant dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas d'obtenir :

- l'adhésion et le collage tissulaires ;
- le renforcement des sutures ;
- l'hémostase.

Il peut également être utilisé pour l'hémostase sous endoscopie d'ulcères gastroduodénaux hémorragiques.

QUXIL, solutions pour colle

indication : QUIXIL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique

- les gazes et compresses résorbables

- divers hémostatiques locaux et généraux

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, l'efficacité de TACHOSIL a été démontrée en chirurgie hépatique. Les études cliniques réalisées dans ce cadre d'utilisation ont déjà été présentées et leurs résultats commentés (cf. Avis Commission de transparence du 10 novembre 2004).

Depuis cet avis de la Commission, l'indication de TACHOSIL a été modifiée et la firme sollicite une modification des conditions d'inscription. Dans le cadre de cette demande, la firme a fourni les résultats d'une étude de phase III non publiée (étude TC-015-IN) comparative, randomisée, ouverte, multicentrique.

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de TACHOSIL à celles de la suture (technique chirurgicale classique) chez 185 patients devant subir la résection d'une tumeur rénale (92 dans le groupe TACHOSIL, 93 dans le groupe «sutures») quand les techniques conventionnelles ont été insuffisantes.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

L'âge moyen des patients était de 62,9 ans.

La surface de la plaie traitée était identique dans les 2 groupes de traitement (8,2 cm² dans le groupe TACHOSIL, 8,1 cm² dans le groupe «sutures»).

Les critères diagnostiques d'hémorragie ne sont pas définis. Les critères d'évaluation du saignement justifiant un traitement hémostatique ne sont pas identifiés.

Critère principal de jugement : temps nécessaire à l'obtention de l'hémostase

Critères secondaires de jugement :

- nombre de patients avec une hémostase obtenue en moins de 10 minutes
- absence d'un hématome dans les 2 jours suivants l'opération

3.1 Résultats d'efficacité

Résultats sur le critère principal de jugement :

L'hémostase a été obtenue avec :

- un délai moyen de 5,3 minutes dans le groupe TACHOSIL versus 9,5 minutes dans le groupe «sutures» (p<0,001)
- un délai médian de 3 minutes dans le groupe TACHOSIL versus 8 minutes dans le groupe «sutures» (p<0,001).

Résultats sur les critères secondaires de jugement :

L'hémostase a été obtenue au bout de 10 minutes chez 92% des patients du groupe TACHOSIL (84/91) versus 67% des patients du groupe «sutures» (62/92), p<0,001.

L'absence d'hématome dans les 2 jours suivants l'intervention chirurgicale a été observée chez 75% des patients du groupe TACHOSIL (69/91) et 72% des patients du groupe «sutures» (67/92).

3.2 Données de tolérance

3.2.1. issues de l'étude :

Dans le groupe TACHOSIL, 43 patients sur 92 (46,7%) ont eu au moins un événement indésirable contre 37 sur 93 (39,8%) dans le groupe «sutures».

Les effets indésirables observés ont été : fièvre, constipation, diarrhée, nausées, douleurs, insomnie et hypertension artérielle. La fièvre a été l'effet indésirable le plus fréquent (15/91 patients du groupe TACHOSIL, 7/92 patients du groupe «sutures»).

La tolérance de TACHOSIL dans cette étude semble correcte.

3.2.2. issues du RCP :

D'une manière générale, des complications thrombo-emboliques peuvent se produire si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire.

Comme pour tout produit d'origine protéique, des réactions allergiques ou d'hypersensibilité sont possibles. Les signes de réaction d'hypersensibilité comprennent urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit. Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.

3.3 Conclusion

L'efficacité et la tolérance de TACHOSIL comparées à celles des sutures ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, ouverte, réalisée chez 185 patients devant subir la résection d'une tumeur rénale (92 dans le groupe TACHOSIL, 93 dans le groupe «sutures»). Le temps moyen d'obtention de l'hémostase (critère principal de jugement) a été plus court dans le groupe TACHOSIL que dans le groupe «sutures» (5,3 minutes dans le groupe TACHOSIL versus 9,5 minutes dans le groupe «sutures», $p < 0,001$).

Le profil de tolérance de TACHOSIL est satisfaisant.

Cette étude apporte une preuve supplémentaire de l'efficacité de TACHOSIL comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase.

L'efficacité de TACHOSIL avait déjà été démontrée en chirurgie hépatique. Aucune donnée clinique n'a été présentée en dehors de ces situations chirurgicales. Par ailleurs, le RCP mentionne que « des données spécifiques sur l'utilisation de ce produit en neurochirurgie, en chirurgie vasculaire et en anastomoses gastro-intestinales n'ont pas été obtenues. Une étude clinique ayant évalué la fermeture tissulaire en chirurgie pulmonaire n'a pas démontré de supériorité par rapport au traitement conventionnel par fuite d'air. »

A noter qu'aucune étude versus placebo ou d'autres produits hémostatiques n'est disponible (autres techniques conventionnelles, colles...), il n'est donc pas possible d'évaluer l'efficacité de TACHOSIL en comparaison aux autres méthodes hémostatiques.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections dans lesquelles s'inscrit l'indication de TACHOSIL engagent le pronostic vital.

Cette spécialité est un médicament à visée curative.

L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et rénale. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

TACHOSIL est une alternative médicamenteuse supplémentaire en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

L'hémorragie est un facteur important de morbidité et de mortalité des interventions chirurgicales hépatiques. Les hémorragies importantes ne relèvent pas d'un traitement par colle. La morbidité et la mortalité liées à un suintement hémorragique hépatique secondaire à des problèmes d'hémostase, à l'exclusion des hémorragies importantes (situations pouvant relever d'un traitement par colle), ne sont pas connues. En termes de santé publique, le fardeau représenté par ces situations est faible.

TACHOSIL n'a pas démontré d'impact en termes de morbi-mortalité. Les performances de TACHOSIL par rapport aux colles disponibles ne sont pas connues. Néanmoins, un avantage de TACHOSIL est attendu en termes de commodité d'emploi. Cet avantage pourrait, compte tenu de la situation d'urgence dans laquelle s'effectuent les traitements hémostatiques per-opératoires des suintements hémorragiques hépatiques, contribuer à diminuer la morbidité de ce type de chirurgie.

Selon des avis d'experts, le besoin thérapeutique est actuellement insuffisamment couvert dans ces situations.

TACHOSIL pourrait donc présenter un intérêt en termes de santé publique ; celui est faible.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TACHOSIL, moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique des médicaments à visée hémostatique est d'obtenir une cicatrisation plus rapide au cours des interventions chirurgicales, de limiter les pertes sanguines et le risque de complications post-opératoires, voire de réduire les besoins transfusionnels.

La qualité de l'hémostase est influencée en premier lieu par le choix de la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical.

TACHOSIL est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

L'efficacité hémostatique de TACHOSIL a été démontrée dans 2 types de chirurgie (hépatique et rénale).

En chirurgie hépatique, la vascularisation très importante du foie, l'absence de plan avasculaire et la consistance friable du parenchyme expliquent le risque hémorragique lors de la section du parenchyme au cours d'une hépatectomie ou d'une transplantation partielle. L'hémostase de la tranche est obtenue par suture des vaisseaux qui ont été sectionnés, mais ce procédé n'est pas toujours efficace en raison de la multiplicité de vaisseaux de très petite taille non repérables qui peuvent saigner, notamment en cas d'une hyperpression veineuse. Elle peut également être obtenue par application de compresses hémostatiques, par coagulation en utilisant de l'argon ou des procédés de radiofréquence, par l'application de colle biologique ou d'une éponge à visée hémostatique.

Dans le cadre de la chirurgie hépatique, l'utilisation d'une éponge hémostatique vise donc à favoriser l'hémostase de la tranche hépatique. Ces spécialités sont considérées comme des adjuvants améliorant l'hémostase.

En chirurgie rénale, les néphrectomies permettent de conserver du parenchyme rénal. Une hémostase de la tranche de section est nécessaire pour éviter toute morbidité post-opératoire.

L'utilisation des colles de fibrine ou des éponges hémostatiques se justifierait essentiellement lorsqu'un suintement persistant existe (avis d'expert).

La spécialité TACHOSIL peut être utilisée au cours des actes chirurgicaux nécessitant un complément d'hémostase. En effet, compte tenu des données cliniques disponibles et de la pratique des chirurgiens, une extrapolation des résultats de ces études est possible et l'utilisation de TACHOSIL peut être étendue à la chirurgie de tous les organes sauf en

neurochirurgie, en chirurgie vasculaire, dans les anastomoses gastro-intestinales et en chirurgie pulmonaire où des données spécifiques sont attendues.

4.4. Population cible

La population correspondant à l'utilisation de TACHOSIL est représentée par les patients devant subir une intervention chirurgicale nécessitant un complément d'hémostase, quand les techniques conventionnelles (sutures, agrafes, laser argon...) ont été insuffisantes.

Il n'existe pas de données dans la littérature sur la part d'hémorragies relevant d'hémostatiques locaux pour un acte chirurgical donné. Il est donc difficile de préciser le nombre de patients pouvant bénéficier de TACHOSIL pour chaque type d'acte chirurgical.

A noter que l'utilisation de TACHOSIL est réservée aux chirurgiens expérimentés et que nous ne disposons pas d'informations quant à l'usage de TACHOSIL chez les enfants.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le nouveau libellé d'indication.